

マイクロニューログラフィー施行上の倫理と安全性

ニューログラム研究会 (代表 間野忠明)

岩瀬 敏, 長谷川修, 高田重男, 湯浅豊司, 國本雅也,
桑原 聡, 後藤和廣, 本間三郎, 玉置哲也

第 11 回ニューログラム研究会 (1998 年 6 月 20 日開催, 東京) で, 「マイクロニューログラフィー施行上の倫理と安全性」に関するシンポジウムが行われた。プログラムおよび各演者の要約を以下に記す。ニューログラムを施行される先生方の参考になれば幸いである。

「マイクロニューログラフィー施行上の倫理と安全性」

司会：横浜市立大学神経内科 長谷川修

名古屋大学環境医学研究所 岩瀬 敏

- | | |
|-------------------------------|----------------|
| 1. アンケート実施結果と合併症の報告, 現状および理想像 | 岩瀬 敏 |
| 2. 循環器疾患における交感神経活動記録の適応と問題点 | (金沢大保健学科) 高田重男 |
| 3. 交感神経活動記録に際しての諸問題とその改善策 | (横浜労災病院) 國本雅也 |
| 4. 体性感覚神経活動記録 | (千葉大神経内科) 桑原 聡 |
| 5. ヒト皮膚侵害受容器活動記録における留意点 | (東京衛生学園) 後藤和廣 |
| 6. 末梢神経傷害の立場から | 長谷川修 |

特別発言：(千葉大学名誉教授) 本間三郎, (和歌山県医大整形外科) 玉置哲也

Symposium : Ethical problems and safety of microneurography

chaired by Osamu Hasegawa, Department of Neurology, Yokohama City University, and Satoshi Iwase, Research Institute of Environmental Medicine, Nagoya University

1. Questionnaire on complications of microneurography : status quo and proposals (Satoshi Iwase)
2. Application and problems of sympathetic recordings in cardiovascular patients (Shigeo Takata, Kanazawa University)
3. Problems and proposals on sympathetic recordings (Masanari Kunimoto, Yokohama Rosai Hospital)
4. Somatosensory nerve recordings (Satoshi Kuwabara, Chiba University)
5. Recordings of skin nociceptor activity (Kazuhiro Gotoh, Goto College Medical Arts and Sciences)
6. From the viewpoint of peripheral nerve injury (Osamu Hasegawa)

Special Comments : Saburo Homma (Chiba University) and

Tetsuya Tamaki (Wakayama Medical College)

1. アンケート実施結果と合併症の報告、現状および理想像

岩瀬 敏 (名古屋大学環境医学研究所)

マイクロニューログラフィ実施施設にアンケートを送付し、実態と合併症に関して調査した。25施設から回答が得られ、そのうち15施設が実施していると回答した。記録活動は、筋交感神経活動(10)、皮膚交感神経活動(4)、皮膚求心性発射活動(5)、筋求心性発射活動(2)、C求心性線維発射活動(3)、微小電気刺激(1)(括弧内は施設数、複数回答を含む)であった。倫理委員会により、各実験ごと(3)、まとめて(5)、実験内容が承認されているようであるが、倫理委員会が設置されていない(5)もあった。

合併症(後障害)に関しては過半数の8施設で「なし」と回答しているが、「あり」と回答した施設では1~6%までその発症率が分布していた。合計16件の合併症が認められ、合併症の発症時に関しては8報告中、6報告においてその際の探索時間が長かったと報告している。第一の注意点としては、8施設が感染、6施設が疼痛を挙げていた。準備時間の平均は 33.5 ± 4.7 分、検査(実験)時間の平均は 83.8 ± 16.6 分であった。被験者からの訴えは、長時間の同じ姿勢(2)、痛み(1)、異常知覚(1)などであった。以上から、合併症を少なくするための方法として、

1. 電気刺激による神経走行の確認を厳密に行う。
2. 神経幹に当たる前には大胆に、当たっては、モニターを聴きながら少しずつ電極を動かす。
3. 被験者と密にコミュニケーションをとり、起こっている感覚について詳細に把握しながら電極を動かす。
4. 探索時間(皮膚に刺入してから意図する神経活動が得られるまで)をなるべく短くする。
5. 電極をなるべくゆっくりと動かす。
6. 刺入時発射活動をなるべく小さくするように電極を動かす。
7. 神経幹内で探索せず、電極を一度神経外に出してから再び刺入するようにする。
8. 1カ所からの記録に固執せず、記録できないときには、別の箇所からの記録を試みるようにする。
9. スイッチングノイズによる神経内電流漏のないようにする。

が挙げられよう。

また、ニューログラム研究会への要望として、

1. マイクロニューログラフィ中の倫理性・安全性確立の公式見解を発表する。
2. マイクロニューログラフィ適用のガイドラインを公表する。
3. 健康保険の適用を推進して欲しい。

の3点が挙げられた。

2. 循環器疾患における交感神経活動記録の適応と問題点

高田重男 (金沢大保健学科)

湯浅豊司 (金沢大第一内科)

自律神経系、とくに交感神経活動が、高血圧、心不全や不整脈などの病態生理や予後と密接に関係することが報告されている。また種々の循環器治療薬の交感神経機能に影響を及ぼすことも知られている。このため交感神経活動を理解することは循環器疾患を扱う上で重要な問題と思われる。我々は、これまで多くの健康者や循環器疾患患者の筋交感神経活動を導出、記録してきた。本稿では、その経験を踏まえ、循環器疾患における交感神経活動記録の適応と問題点についての私見を述べる。

当施設では、平成5年から平成9年の5年間に277例の筋交感神経活動を記録した。内訳は若年健康人が209例、循環器疾患患者が68例であった。このうち、心不全患者は51例、正常心機能者17例であった。検査目的は大きく4つに分けられた。まず高血圧に関しては、本態性高血圧における交感神経活動の評価、インスリン抵抗性と交感神経活動の関係、肥満と交感神経活動の関係の検討であった。また心不全患者を対象としては心不全における交感神経活動の評価、心不全治療薬による交感神経活動の修飾を検討するために筋交感神経活動の導出を行った。不整脈では不整脈による交感神経活動の修飾、不整脈発生と交感神経の関係を検討した。最後に心拍変動・血圧変動と交感神経活動の関連についても検討を行った。これらの結果をふまえて、今後考えられる、交感神経活動記録の循環器疾患への臨床適応としては(1)高血圧の病態(hyperkinetic state)の理解と治療方針の決定、(2)心不全重症度や神経体液性因子の関与程度の評価、(3)交感神経活動が関係する不整脈の診断と治療方針の決定、(4)神経調節性失神の病態の理解と治療方針の決定などが挙げられよう。

一方、問題点としては筋交感神経活動導出に際して生じる合併症の程度、頻度が挙げられる。当施設における合併症は、急性のものは皮膚穿刺時痛と神経刺入時不快感であり、これは軽微であったがほぼ全例に認められた。一方、慢性の合併症は全く認めなかった。ただし、筋交感神経活動記録には熟練を要するので、以下の注意点を遵守すべきと思われる。すなわち、(1)被験者に対する十分な説明、特に不快や苦痛を伴う点についてはあらかじめ十分に説明する。(2)穿刺施行時間の短縮に努める。このためには熟練者による施行、熟練者の養成、穿刺時間の制限に留意すべきである。当施設では、40分以上経過した症例には検査医や日を改め施行するなどの工夫を行っている。医療上あらゆる検査は利点と欠点を有している。筋交感神経活動も

どのような情報が得られるかという有用性と欠点を踏まえた上で検査を実施するべきと思われる。

3. 交感神経活動記録に際しての諸問題とその改善策

國本雅也 (横浜労災病院神経内科)

1) 交感神経活動記録に際しての諸問題

交感神経活動の記録は与える負荷がさまざまであることと記録が長時間に及ぶ点が問題である。施行前には電極針刺入に対する不安と、負荷 (例えば冷水負荷等) に対する不安がある。施行中には検査時間が長いことによる被検者の疲労、電極のずれと電極の傷みがあり、施行後には抜去する際の出血がある。

2) 改善策

施行前の不安や負荷に対する不安は被検者とよくコミュニケーションをとることにより解消できる。また被検者が何でも言える環境を作ることも必要である。同じ姿勢をずっととり続けていることによる苦痛はかなりのものである。電極を刺入している四肢を動かすことと電極がずれてしまう恐れがあるが、苦痛を解除するためにはやむを得ないこともある。ニューログラムの電極はタングステン針をエポキシ樹脂で被覆したものが多く、針が神経外膜に刺入しさらに押し込まれることにより周囲のエポキシ樹脂が剥がれることが推測される。使用後の電極を走査電顕で見ると先端の被覆が押し縮められたようになっているものや折れ返ってしまったものがある。これが繰り返されると被覆が剥がれて組織内に残ってしまうことも危惧される。電極を抜く際も皮下に血腫をつくったり、皮内の出血を起こしたりしないように、ゆっくりと抜去しその後軽く押さえておくことが必要である。ニューログラム施行中の操作上の注意としては、1) 電極をゆっくりと動かす、2) 被検者とよくコミュニケーションをとる、3) 被検者が痛みを訴えたら操作を中止する、4) 電極を進めていく際に抵抗があれば刺入方向を変える、5) 電極を骨に当てない、6) 骨に当たった後は引いてくるときに特に注意 (先端が釣り針状に曲がっていることあり)、7) 電極が曲がったら取り替える、8) 30分程度捜して当たらなかったら検者を交代する、9) 清潔な操作に努める、といったことが挙げられる。清潔操作のために微小電極は消毒し、電極の皮内に入る部分は直接手で触れないようにする。そのために針を把持するためのフラッグをつけるのもひとつの工夫である。安全性に貢献すると考えられる方法にエコーニューログラムがある。これは高周波数 (7.5 MHz 以上) の表在プローブを用いて末梢神経を描出し、これを見ながら電極を進めていくものである。電極自体もエコーで捉えることができる。これにより神経と血管を視覚的に区別でき血管を刺すことが回避できる。またより早く神経幹に到達することで、肝心の交感神経

活動を探すための時間を十分とることができる。

倫理・安全上の改善策のまとめとして、1) 実験に対する十分なインフォームドコンセント、2) 被検者が何でも言える環境作り、3) 物品類の清潔性と安全性のチェック、4) 超音波画像を併用するといったことが挙げられる。

4. 体性感覚神経活動記録

桑原 聡 (千葉大神経内科)

1. 千葉大学神経内科にて行われたマイクロニューログラムによる体性感覚神経活動記録において倫理と安全性の面から、現状と問題点を検討した。マイクロニューログラム施行に際して最も問題となる合併症は神経損傷と疼痛であることが予想されるため、すでに原疾患による末梢神経の病理学的変化と、しびれ・疼痛などの自発性異常感覚を持つニューロパチー患者における施行は最も倫理と安全性が要求される対象であると考えられる。

2. 現状: 1990~1998年の9年間に252名 (健常成人32名, ニューロパチー患者220名) において体性感覚神経活動記録が行われた。内訳は単一感覚ユニット記録 (検査時間2~4時間) が42名 (正常人24名, 患者18名)、複合活動記録 (検査時間30~60分) が210名 (正常人8名, 患者202名) であった。タングステン微小電極は原則的に直径0.1mm (Frederick Haer社, 26-05-1あるいは25-05-1) で、刺入部位は正中神経肘関節部であった。学内倫理委員会の承認を得、単一感覚ユニット記録には文書による承諾を得た。ニューロパチーの内訳は糖尿病性42名, ギラン・バレー症候群29名, 慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー28名, 血管炎22名, 薬剤性18名, 遺伝性12名, その他62名であった。

3. 有害事象の頻度: 電極が神経幹内に刺入されると、正常人の80%でピリピリとしたしびれ感が受容野手指に放散した。その頻度はニューロパチー患者では却って少なく約半数であった。252名中、検査中止に至った有害事象は3名 (1.1%) にみられ、いずれも単一ユニット記録であった。3名の内訳は正常人1名, ニューロパチー患者2名 (スモン, 糖尿病性ニューロパチー) で、その内容はそれぞれ気分不快, 上腕部疼痛, 穿刺部皮膚疼痛であった。これらの副作用は検査中止後には消失した。神経症状に変化はなかった。

単一感覚ユニット記録を行った患者18名中、2名で問診によりそれぞれ上腕部疼痛, 受容野ヒリヒリ感の訴えがあったが、電極位置を動かさず問診継続中 (1分以内) に症状は消失し、検査は継続された。検査終了後の神経症状に変化はみられなかった。

4. 安全性に関する考察: 安全性に関わる要素として (1) 検査法 (単一感覚ユニットを分離するか, 分離

を行わずに複合神経活動を記録するか), (2) 目的 (自律神経活動記録か, 体性感覚神経活動記録か), (3) 検査時間, (4) 電極の直径 (0.1 mm か 0.2 mm) などがあげられる。上記の結果をふまえ, 以下の点が十分に考慮されれば, ニューロパチー患者においてもマイクロニューログラムによる体性感覚神経活動記録を安全に施行できるものと考えられる: (1) 検査中に起こり得る症状の説明と, 施行中の定期的問診, (2) 持続する疼痛がみられた場合の検査中止, (3) 60 分以上神経活動が得られない場合の検査中止, (4) なるべく細い電極の使用。

5. ヒト皮膚侵害受容器活動記録における留意点

後藤和廣, 菅原之人 (東京衛生学園専門学校)

当学園で行われたマイクロニューログラフィーによる, ヒト皮膚侵害受容器活動記録における施行上の倫理と安全性について, 以下の3つの視点から現状と問題点について検討した。

1. インフォームドコンセントについて

- 1) 健康成人ボランティアを対象とする (ヘルシンキ宣言を遵守する)
- 2) 実験目的, 概要, 手順などを解りやすく説明する。
- 3) 安全性の管理について具体的方法などを説明する。
- 4) 体動不可によるストレスを多少伴うことを説明し, 同意を得る。
- 5) 電極刺入時や各種刺激時が不快であるときは実験の中止を申し出てもらう。
- 6) 一定期間の休憩を入れ, その間電極を抜去する。
- 7) 被検者に不快な状況が無いことを常にチェックする。

2. 使用機器に関して

・電源について

- 1) 100 V 電源使用の機器には, 絶縁トランスを使用して各機器を電源から絶縁することが望ましい。医療用の刺激装置や記録装置は電源の絶縁が確実になされていると思われるが, ニューログラムに使用する機器が全て医療用の機器ではなく, 普通の工業用の機器 (オシロスコープ等) も使用するので絶縁トランスを介して使用することが望ましい。
- 2) 電源の電池化
上記の絶縁対策と装置の小型化, 電源経由のノイズ対策を兼ねて各機器の電源の電池化を進めている。これによってアンプ類や刺激装置のシールド室内持ち込みが可能となる。
- 3) アースについてノイズ対策上からは, アースは1点でとることが望ましいが, 本施設のセットでは安全性を重視して3芯の電源コードの接地と, 各

機器からの接地を2重に行っている。また機器を載せているスチールラックも接地している。

4) 刺激上限の設定

特に熱刺激装置に関しては, 温度設定の誤りや, 計測装置の誤作動により火傷の危険がある。高い温度を与えないよう刺激装置の上限を設定し, どんな条件でもその設定を越えることがないようにすることが望ましい。

3. 電極操作上の注意点

- 1) 実験管理者 (後藤) が必ず立ち会う
- 2) 繊細かつ慎重を極める～神経幹内での電極操作は熟練を要するので, 適切な人材の育成を含め技術を習得させる。
- 3) 探査は無理をしない～皮神経内に電極が到達したら一呼吸置き電極を組織になじませる (コーヒープレイクなどをとる)。
- 4) 筋枝に進入した場合は電極を一端抜去する～これは電極刺入路が形成されてしまうため, 皮枝ヘアブローチしなおす場合は一端抜去するのが望ましい。
- 5) サウンドモニター音の弁別～太径有髄線維と細径無髄線維では Discharge のサウンドが異なるため, 電極操作時の指標に出来る。
- 6) 電極操作時間の短縮～被験者の身体的・精神的ストレスを考慮し, 概ね1時間を目安とする。

6. 末梢神経傷害の立場から

長谷川修 (横浜市立大神経内科)

表面電極を用いて記録する通常の神経伝導検査では, 神経幹と記録電極間の距離が被検者ごとに異なり, かつ得られる神経活動電位が小さい, といった問題点をもつ。これらを少しでも解決するために, 我々はマイクロニューログラムを用いた神経幹内法による神経伝導検査を行っている。本法の施行経験は, 正中神経で4000回, 尺骨神経で2000回程度であり, その他必要に応じて橈骨神経, 腓骨神経, 腓腹神経でも施行してきた。検査に要する時間は, 1神経あたり5～20分である。

施行に伴う有害事象として, 一過性の痛みとしびれがしばしばみられるが, 検査全体の苦痛は, 患者アンケートで, 通常の表面法による神経伝導検査と同程度と考えられた。これまで, 電極刺入あるいは電気刺激に対する痛みのため検査を途中で中止したことが, 20件程度あった。さらに, 針反応がみられた例のほか, 探索中の折針 (すぐに抜去した) が1件経験された。

ニューロパチーまたはその疑い患者に対して, その臨床的評価のために, 本人の同意を得た上で本法を行うことは, 本学倫理委員会により承認されている。しかし, 施行にあたっては, 最小限の時間と苦痛で, 最

大限の効果を上げるべく、努めることが必要である。我々の検査施行にあたっての基本方針は、決して無理をしない、被検者の顔色を見ながら検査を進める、先端の曲がった電極を用いない、リラックスした環境下で行う、といった言葉に集約される。電極は、コスト削減およびインピーダンス低下により雑音が少なくなる、といった利点から、洗浄・ガス滅菌後2~3回まで再使用している。しかし、衛生面のほか、電極の破損の可能性、インピーダンス変化に伴う活動電位振幅の変化、といった問題点も含む。本法は、神経活動電位評価の定量性に優れ、重症ニューロパチー例でも評価できる、といった長所をもつ。安全性に関しては、施行時に一過性の軽い痛みとしびれを伴うことがあるが、後遺症を残した例はない。しかし、あくまでも検査であることから、被検者の了解下で行い、不快が強い場合には途中で中止すべきと考えられる。

特別発言

1. マイクロニューログラフィー施行にあたって留意すべき問題点

本間三郎 (千葉大学名誉教授)

今回のシンポジウムで体性感覚神経と交感神経活動記録の両面から臨床応用が進められていることが、各専門分野の方々の実際にそくした今回の記述からうかがい知ることができる。5年おきくらいにこの種のシンポジウムを持たれることが実際面を確実にし、進歩させるに必要なように思える。初回である今回のシンポジウムから、最も大切な点を指摘せよといわれれば、次の項目を挙げたい。岩瀬さんのまとめられた項目の第一席の「電気刺激による神経走行の確認を厳密に行う。」である。測定しようとする神経走行を確実に把握することは、マイクロニューログラフィーを施行していく上の基本である。そのための電気刺激で、刺激強度閾値が最小となる箇所を見つけ、そこに印を付けて

行く。強度を示す値は、刺激電極箇所が皮膚上を少しずれると異なってくる。神経走行上の直上の皮膚面にあたったとき、その電極の刺激強度閾値が最小となる。最小閾値を維持しつつ、刺激電極を動かして行けば神経走行を見いだすことができる。古く阪大の脳外科で筋、神経の刺激点、すなわち全身の運動点が求められた。若き頃の堀 浩先生がその仕事に参加をされた。筋の収縮を目安に、筋体上の最小刺激強度閾値を求め、その点を筋の運動点とした。同じ筋収縮を目標に神経を刺激し、その刺激閾値を求める。神経と筋の刺激閾値が同じか否かが論議され、同じであるところから、神経筋シナプスの伝達機構にまで言及した。しかし刺激強度閾値は、電極のずれで異なるので、強度ではなく時間の要素を示すキロナキシイなる閾値が求められた。時間要素であるため、刺激電極の位置が少し変わっても指標の筋収縮さえ同一であれば閾値は変わらない。このように電気刺激というものを厳格に考え、研究が進められた。堀さんによると電気刺激閾値を求めることができるようになるためには3ヶ月の修練を要するといっておられた。マイクロニューログラフィーの場合はこれほど厳格に考えなくともよいが、それが電気刺激であればやはり閾値を求めるときと同じ慎重さをもって神経走行をたどって行かなくてはならない。マイクロニューログラフィー施行の夢。もうすぐ誰かが、神経走行の描記方法、マイクロの刺入、そして神経線維の発射記録まで、そのVirtual Realityの世界を作ってくれるのではないか、それによりマイクロニューログラフィー施行の練習、研究が一段と進展するものと考え、その夢を描いている。

* * *

なお脱稿後、後藤和廣先生の御逝去を知らされた。心からご冥福をお祈りします。